



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia**

GRACIELLE MEDEIROS ALBERNAZ

Trabalho de Conclusão de Curso:

**USO DE INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO (ISR)
NO TRATAMENTO CLÍNICO DO TRANSTORNO
DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Barros

BRASÍLIA – DF

2022



**Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Departamento de Farmácia**

GRACIELLE MEDEIROS ALBERNAZ

Trabalho de Conclusão de Curso:

**USO DE INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO (ISR)
NO TRATAMENTO CLÍNICO DO TRANSTORNO
DE ANSIEDADE GENERALIZADA**

Orientadora: Prof^a Dr^a Marília Barros

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

BRASÍLIA – DF

2022

AGRADECIMENTOS

Não há palavras para expressar a gratidão que sinto por todos aqueles que me ajudaram a chegar aonde cheguei, tanto aqueles que foram fundamentais para eu conseguir escolher esse curso maravilhoso e entrar na faculdade, quanto aqueles que estiveram comigo durante a graduação.

Aos meus pais, Onilda Medeiros e Eder Albernaz, a minha eterna gratidão pelo apoio, compreensão e renúncia vividos, tudo com muito amor, para que eu pudesse me formar, bem como a minha tia Lucia de Assis, que ajudou a me criar. Ao meu irmão Gabriel Albernaz, que me ensinou o significado e importância da vida. Às minhas irmãs, Daisy, Jaque e Alyne, e ao meu primo Ygor, que sempre me levantaram e ajudaram em cada momento de dificuldade que passei durante esse período e comemoraram os momentos de alegria também.

Às incríveis pessoas que tive oportunidade de me tornar amiga durante essa jornada: Lara Pericoli, Gabriela Amaral, Débora Sciuto, Roberta, Carolina Liana, Jéssica Crestani, Letícia Alves, Ana Catarina, Maria Luísa Vaz e Jurema Braga, que também foi meu suporte. E à tia Adriana e Cristina Moura que foram meu suporte em muitos momentos.

A minha orientadora Marília, por quem admiro muito e tive o privilégio de poder ser orientada por ela. Ela que fez não apenas o trabalho de orientar, mas me deu todo o amparo acadêmico e emocional para concluir o que era de imensa dificuldade para mim.

Agradeço à Universidade de Brasília por me capacitar e me formar uma profissional com aptidão para servir à comunidade.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos ao longo das diferentes fases desta revisão.....	18
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Lista das classes e dos medicamentos empregados nos ensaios clínicos analisados no presente estudo.....	20
Tabela 2. Lista dos parâmetros empregados nos ensaios clínicos para avaliar o efeito do uso de antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação (ISR) no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	21
Tabela 3. Efeito do uso de antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação (ISR) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	22
Tabela 4. Efeitos adversos observados com o uso de um Inibidor Seletivo de Recaptação (ISR) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	23
Tabela 5. Comparação entre os ensaios clínicos que avaliaram o uso de um Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina (ISRS) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	30
Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que avaliaram o uso de um Inibidor de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.....	31

RESUMO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns, tendo alta prevalência inclusive no Brasil. Várias formas de terapias vêm sendo empregadas para auxiliar no seu tratamento, tanto medicamentosas, quanto não-medicamentosas. Os antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação (ISR) são tidos atualmente como fármacos de primeira escolha de tratamento devido ao seu efeito ansiolítico e a menor incidência de efeitos adversos, comparados com outros tratamentos. Assim, o presente estudo teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico acerca dos ensaios clínicos já publicados sobre o uso dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) e dos Inibidores de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN) para o tratamento do TAG. Foram analisados 35 ensaios clínicos, realizados entre 1990 e 2021, os quais avaliaram sete medicamentos distintos. Em geral, ambas as classes foram eficazes e com alta tolerabilidade pelos pacientes, embora em dois estudos não foi observado tal efeito provavelmente devido à alta taxa de resposta do grupo placebo. Portanto, ainda é necessário realizar mais estudos. Esses deveriam padronizar mais os parâmetros analisados para facilitar a comparação entre os diferentes ensaios clínicos. O uso de um tamanho amostral maior, a avaliação dos efeitos em diferentes faixas etárias, e uma avaliação mais detalhada sobre os efeitos adversos também aumentariam nossa compreensão sobre a eficácia dos ISRS e IRSN no tratamento do TAG e auxiliariam seu uso na prática clínica.

Palavras-chaves: transtorno ansiedade generalizada; ensaio clínico; ISRS; IRSN; revisão bibliográfica

SUMÁRIO

1. Introdução	7
1.1. Aspectos gerais da ansiedade.....	7
1.2. Neurobiologia da ansiedade	8
1.3. Transtornos de Ansiedade.....	10
1.4. Transtorno de Ansiedade Generalizada	13
1.5. Inibidores seletivos de recaptção.....	14
2. Relevância do estudo	15
3. Objetivo	16
4. Metodologia	16
5. Resultados e Discussão	17
5.1. Análise geral.....	17
5.2. Análise por medicamento	24
5.2.1. Citalopram.....	24
5.2.2. Escitalopram.....	24
5.2.3. Fluoxetina.....	26
5.2.4. Paroxetina	26
5.2.5. Sertralina.....	26
5.2.6. Venlafaxina.....	27
5.2.7. Duloxetina	27
6. Conclusão	32
7. Referências Bibliográficas	33

1. Introdução

1.1. Aspectos gerais da ansiedade

A ansiedade é uma resposta emocional normal e comum a todas as pessoas que se encontram em situações de estresse e de ameaça, potencial ou real (DEAN, 2016). Gera uma resposta fisiológica e comportamental relacionada a antecipação de possíveis eventos negativos (CRASKE e cols., 2009; GELFUSO e cols., 2014). Assim, a ansiedade é uma resposta adaptativa muito importante para a sobrevivência do indivíduo, ao passo que está ligada à antecipação de um problema, à tensão e vigilância na preparação para um perigo futuro e comportamentos de cautela ou esquivas, o que aumentaria as chances de sobrevivência (APA, 2014; CRASKE e cols., 2009).

O medo, por sua vez, pode ser difícil de diferenciar da ansiedade devido à relação existente entre eles que converge em vários pontos. Pode-se definir o medo como uma resposta gerada em razão de uma ameaça real e iminente, necessária para a luta ou fuga (APA, 2014). Essa emoção também é adaptativa, o que significa que podemos aprender a responder de uma certa maneira, e nos permite ajustar ações frente ao perigo.

Normalmente o medo e a ansiedade são benéficos, nos ajudando a passar por situações estressantes e a lidar com os problemas de forma adequada, cessando com o fim do estímulo. Contudo, em algumas pessoas, a expressão do medo e da ansiedade se mostram persistentes, incontroláveis, excessivos e/ou inapropriados, mesmo após o estímulo acabar, não tendo muito valor adaptativo e afetando negativamente a qualidade de vida (GELFUSO e cols., 2014). Por vezes, não se limitam a uma situação específica, generalizando para toda uma classe de objetos, pessoas ou situações, apesar de diferenças físicas entre eles (DYMOND e cols., 2015). Contudo, apenas no século 20 a ansiedade começou a ser classificada como um transtorno psiquiátrico (CROCQ, 2015).

Apesar dos Transtornos de Ansiedade terem critérios de diagnóstico úteis, como apresentar sintomas persistentes e desproporcionais que prejudicam o dia-a-dia do indivíduo, distinguindo-os da ansiedade transitória induzida pelo estresse, a ansiedade está sujeita a

interpretação (às vezes subjetiva) quanto a sua severidade, frequência, persistência e grau de sofrimento e prejuízo funcional (CRASKE e STEIN, 2016). Ainda, os níveis de ansiedade são influenciados pelo ambiente cultural e social, pelos mecanismos de defesa – negação por exemplo – pelo exercício físico, descanso e psicoterapia (NECHITA e cols., 2018). Se não tratado, tende a ocorrer cronicamente e sob condições incapacitantes, com grandes custos ao indivíduo e à sociedade (GRIEBEL e HOLMES, 2013; NECHITA e cols., 2018).

1.2. Neurobiologia da ansiedade

Uma das maiores dificuldades de se avaliar as emoções é que não há uma região única no cérebro responsável por uma emoção específica (BEAR e cols., 2017). Dessa forma, não há um sítio neuroanatômico responsável pela ansiedade e sim diferentes circuitos neurais que são ativados por vários tipos de estímulos capazes de gerar ansiedade. Ademais, esses circuitos estão organizados em diferentes níveis de processamento que envolvem regiões corticais, subcorticais e do tronco encefálico. É importante salientar que muito dos estudos sobre a ansiedade baseiam-se nos trabalhos que investigam, na verdade, os circuitos envolvidos no medo, já que esse é mais fácil de identificar em modelos animais. Porém, os mecanismos implicados na ansiedade são mais complexos e assim mais difíceis de se estudar (SHIN e LIBERZON, 2010; TOVOTE e cols., 2015).

O sistema límbico é formado pelas estruturas que se localizam ao redor do tronco cerebral, sendo que suas principais estruturas são a amígdala, o giro cingulado, o tálamo, o hipotálamo e o septo. Dentre essas estruturas, a amígdala é a que mais tem sido relacionada a regulação das emoções (KANDEL e cols., 2014). Por meio de suas projeções, ela controla as respostas neuroendócrina, autonômica e locomotora associadas ao medo e à ansiedade (SANDFORD e cols., 2000). A amígdala integra não apenas o processamento de medos inatos referentes a uma ameaça intrínseca, mas também medos aprendidos expressos a partir da associação entre um estímulo neutro e uma ameaça intrínseca, além de estar envolvida na extinção do medo. Contudo, outras estruturas neurais além da amígdala, também estão associadas ao medo e a ansiedade, como a substância cinzenta periaquedutal, o hipotálamo,

o tálamo, o hipocampo, o córtex insular e regiões do córtex pré-frontal (SHIN e LIBERZON, 2010).

Além dos aspectos neuroanatômicos, tem-se avaliado também quais neurotransmissores estão envolvidos na ansiedade. Tais estudos são usados até como fonte de informação para guiar o desenvolvimento de novos fármacos (STEIMER, 2002). Dentre os neurotransmissores, as monoaminas e o ácido gama-aminobutírico (GABA) são os que mais receberam atenção até o momento.

O sistema serotoninérgico está envolvido na ansiedade, embora não haja consenso sobre quais são os efeitos da serotonina (5-HT), que ora se apresenta como um neurotransmissor ansiogênico, ora se apresenta como ansiolítico (GRAEFF e cols., 1997). Parte da controvérsia se deve ao fato de que em alguns Transtornos de Ansiedade, como no Transtorno de Pânico e no Transtorno Obsessivo-Compulsivo, agonistas de receptores 5-HT são ansiogênicos, enquanto os precursores de serotonina são conhecidos por terem ação sedativa e ansiolítica (SANDFORD e cols., 2000). De fato, a administração de substâncias não-seletivas de receptores de 5-HT aumentaram a ansiedade em animais submetidos a situações de conflito (GRAEFF e cols., 1997). Porém, ao contrário do que se esperaria, o tratamento com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e de noradrenalina (ISRN) tem bons efeitos terapêuticos no tratamento da ansiedade. Assim, tem sido levantada a ideia de que a serotonina exerce essas duas ações, ao invés de ser somente ansiolítico ou ansiogênico (GRAEFF e cols., 1997).

Acredita-se que o sistema noradrenérgico também esteja relacionado à ansiedade, onde essa seria causada por uma maior ação noradrenérgica em diferentes regiões do cérebro. Essa teoria é reforçada por estudos dos efeitos ansiogênicos de drogas como cocaína e anfetaminas, por estudos que demonstram o controle da excitação pelo sistema noradrenérgico no *locus coeruleus*, e por estudos que mostram a atividade ansiolítica e ansiogênica de drogas noradrenérgicas seletivas. Vários estudos com a iombina, um antagonista do receptor α_2 , demonstram uma maior liberação de noradrenalina e sua ação ansiogênica (revisado em SANDFORD e cols., 2000).

O sistema GABAérgico também sido foco de muitos estudos e seus componentes são alvos no tratamento de alguns tipos de Transtornos de Ansiedade. O GABA é o neurotransmissor inibitório mais importante do Sistema Nervoso Central e perturbações na neurotransmissão inibitória ou mudanças nesse sistema causam uma maior atividade cerebral, o que em certas regiões induz ansiedade. A principal evidência de que o esse sistema está relacionado a ansiedade vem do uso clínico de benzodiazepínicos no tratamento de Transtornos da Ansiedade (KAUR e SINGH, 2017). Embora não se saiba exatamente como, nem em quais estruturas neurais o GABA e seus receptores influenciam a ansiedade, o receptor GABA_A é o que mais tem sido ligado a essa condição. Esse receptor está amplamente distribuído no sistema límbico, como a amígdala e o hipocampo. Em camundongos geneticamente modificados para a subunidade α_2 do receptor GABA_A, o benzodiazepínico diazepam não induz um efeito ansiolítico (revisado em STEIMER, 2002). Além disso, uma menor neurotransmissão GABAérgica está relacionada ao surgimento de convulsões e ansiedade, enquanto o aumento da concentração de GABA tem efeito oposto (GELFUSO e cols., 2014).

1.3. Transtornos de Ansiedade

A ansiedade pode ser um sintoma de uma doença maior ou ser a principal característica de um grupo de doenças psiquiátricas, com os Transtornos de Ansiedade (STRÖHLE e cols., 2018). Para ser diagnosticado com tal, o medo e a ansiedade devem ser desproporcionais às ameaças/situações presentes, serem persistente e afetarem aspectos outros aspectos da vida do indivíduo (CRASKE e STEIN, 2016).

De fato, a ansiedade pode ter uma ampla repercussão, podendo gerar consequências negativas nas mais diversas áreas da vida, dentre elas a vida social e ocupacional. A ansiedade patológica afeta ainda a atenção, o aprendizado e o processamento de informações. Há também redução na atividade do sistema imune, elevação de níveis de colesterol e aumento da pressão arterial contribuindo para um aumento na incidência de acidentes vasculares cerebrais. Ademais, é um fator preditivo de depressão, relaciona-se com

o alto consumo de bebidas alcoólicas e está ligada a casos de cefaleia e problemas de pele (NECHITA e cols., 2018).

É um dos transtornos mentais mais comuns em todo o mundo. Estima-se que em 2015, 3,6% da população mundial apresentou algum tipo de Transtorno de Ansiedade. Nas Américas, é o segundo mais incapacitante dentre os transtornos mentais, sendo que o Brasil lidera o grupo de países mais afetados, com 7,5%, enquanto a média global é de 4,9% (OPAS, 2018).

Além disso, alguns grupos parecem ter maior probabilidade de desenvolver algum tipo de Transtorno de Ansiedade, são eles: mulheres, pessoas de baixa renda, jovens, pessoas com menor escolaridade, desempregados, divorciados e solteiros (GELFUSO e cols., 2014). Pode-se dizer então que aspectos sociais, demográficos, econômicos, culturais, psicossociais e familiares influenciam no desenvolvimento desse tipo de doença. Contudo, vale ressaltar que a ansiedade pode ser considerada tanto como um estado como um traço. No primeiro, trata-se de uma resposta emocional normalmente induzida em todos os indivíduos por uma situação ansiogênica específica, enquanto a ansiedade traço é uma característica inerente de um indivíduo – como cada um interage com o ambiente a sua volta (SANDFORD e cols., 2000). Dentre os vários contribuidores para a ansiedade, além da disfunção de sistemas e neurotransmissores, a ansiedade pode ser influenciada pelo traço de ansiedade. Pessoas com essa personalidade, que tenderiam a avaliar as situações como ameaçadoras, por exemplo, (ELWOOD e cols, 2012) teriam correlações cognitivas, comportamentais, fisiológicas e neurais, e isso estaria relacionado ao desenvolvimento e manutenção da psicopatologia (KNOWLES e OLATUNJI, 2020). Assim, há também um componente genético na ansiedade, apesar de não se saber ao certo quais *loci* estão envolvidos (CRASKE e STEIN, 2016).

Quando caracterizado como um transtorno, a ansiedade varia não apenas em termos de intensidade e duração, mas também no tipo. A principal forma para classificar o tipo é com base nos sintomas apresentados. Dados genéticos, biomarcadores e respostas a tratamento

farmacológico também podem auxiliar na classificação, embora haja divergências quanto a isso.

A classificação feita de acordo com a *Classificação Internacional de Doenças* (CID-11) é bastante similar a do *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM-5). Transtornos de Ansiedade (DSM-5) ou relacionados à ansiedade ou medo (CID-11) incluem, por exemplo: Transtorno de Ansiedade Generalizada, Agorafobia, Fobias Específicas, Fobia Social, Ansiedade de Separação, Transtorno de Pânico e outros transtornos relacionados à ansiedade. Aqui, não estão mais inclusos o Transtorno Obsessivo-Compulsivo ou os Transtornos Relacionados ao Estresse, como o estresse pós-traumático.

Um diagnóstico diferencial é importante para distinguir entre os diferentes tipos de Transtorno de Ansiedade e guiar o tratamento. De acordo com DSM-5, esses transtornos podem ser diferenciados entre si pelo conteúdo dos pensamentos e das crenças que induzem o medo e a ansiedade, estando os principais tipos descritos a seguir:

- a) No *Transtorno de Pânico* ocorre episódicos inesperados e recorrentes de medo muito intenso (ataques de pânico). A pessoa também pode demonstrar preocupação persistente em ter novos episódios e/ou ter uma mudança comportamental afim de evitar de ter novos ataques no futuro.
- b) Nas *Fobias Específicas* observa-se um medo muito intenso e instantâneo na presença de um objeto ou uma situação, sendo essa resposta desproporcional ao perigo real. O mesmo indivíduo pode até ter mais de um tipo de fobia.
- c) Na *Fobia Social*, também conhecida como *Transtorno de Ansiedade Social*, o medo é gerado pelas situações que coloca a pessoa em evidência ou que possa ser julgada, sendo desproporcionais ao contexto.
- d) No *Transtorno de Ansiedade Generalizada*, observa-se uma preocupação marcante na maioria dos dias, de difícil controle, envolvendo diferentes aspectos do cotidiano, como por exemplo, o desempenho no trabalho ou na escola.

Tendo em vista que o presente trabalho focará principalmente no Transtorno de Ansiedade Generalizada e na comparação de medicamentos usadas no tratamento desse

transtorno, será apresentado resumidamente a seguir alguns aspectos sobre esse tipo específico de ansiedade.

1.4. Transtorno de Ansiedade Generalizada

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um dos mais comuns (REINHOLD e cols., 2011). Conforme mencionado anteriormente, caracteriza-se por preocupação e angústia mental excessivas em relação as várias situações do cotidiano. O TAG também está associado a outros sintomas, como: inquietação, irritabilidade; fadiga, dificuldade de concentração, tensão muscular e perturbação do sono.

Estratégias farmacológicas e não-farmacológicas podem ser usadas no tratamento do TAG. Na verdade, uma combinação de tratamentos pode gerar um resultado melhor do que uma estratégia isolada (CRASKE e STEIN, 2016). Dentre as estratégias não-farmacológicas, o exercício físico e a terapia psicológica são apontados como importantes auxiliares no tratamento. A terapia cognitiva comportamental, por exemplo, é a mais bem estudada (NORDAHL e cols., 2018). Além de reduzir os sintomas, ela é capaz de gerar uma melhora na qualidade de vida.

Já o tratamento farmacológico engloba várias classes de medicamentos, sendo que até compostos fitoterápicos são comumente procurados como alternativa terapêutica (GELFUSO e cols., 2014). Vale ressaltar, inclusive, que muitos dos fármacos usados não foram desenvolvidos inicialmente para o tratamento do TAG (RANG e cols., 2016), a exemplo dos antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos.

Os benzodiazepínicos (BZD) exercem seu efeito ansiolítico por se ligarem de forma seletiva a sítios específicos nos receptores do tipo GABA_A, facilitando a ação do neurotransmissor GABA nesse receptor e assim permitindo uma maior entrada de íons de cloreto na célula, o que causa uma hiperpolarização (RANG e cols., 2016). Possuem uma eficácia comprovada para tratamento tanto a curto, quanto a longo prazo. Entretanto, são atualmente usados como segunda ou terceira linha de tratamento devido, em parte, aos seus efeitos de tolerância, dependência e abuso, embora não se possa afirmar que a primeira linha

de tratamento seja superior ou mais tolerada que os BZD, especialmente no TAG. Seus efeitos adversos mais comuns costumam ser perda de memória, sonolência e incoordenação motora (GELFUSO e cols., 2014).

Além dos BZD, outros fármacos podem ser empregados. Por exemplo, a buspirona, da classe da azaspirona, é muito usada principalmente como tratamento adjuvante para o TAG. Seu efeito ansiolítico é menor que o dos antidepressivos e BDZ. Outra desvantagem é que precisa ser tomada três vezes ao dia e o início do efeito clínico se dá dez dias a quatro semanas após o início do tratamento (GARAKANI e cols., 2020). Alguns anticonvulsivantes que atuam sobre o sistema GABAérgico, ou que inibem canais de cálcio ou de sódio, também podem ser usados para tratar o TAG (RANG e cols., 2016). Sedação, tontura e ganho de peso são alguns dos efeitos adversos causados por essa classe. Ademais, alguns antipsicóticos atípicos têm se mostrado eficazes para o tratamento de casos refratários do TAG, mas esses fármacos podem induzir discinesias, distúrbios extrapiramidais e síndrome metabólica (RANG e cols., 2016).

1.5. Inibidores seletivos de recaptção

Os antidepressivos são atualmente muito empregados no tratamento de vários tipos de Transtornos de Ansiedade, incluindo o TAG. Isso se deve, em parte, ao fato de terem o melhor equilíbrio entre um efeito ansiolítico e efeitos adversos tolerados, além de também tratarem a depressão que comumente está em comorbidade com a ansiedade. Os antidepressivos mais usados no tratamento dos Transtornos de Ansiedade são os Inibidores Seletivos da Recaptção de Serotonina (ISRS) e os Inibidores Seletivos da Recaptção da Serotonina e Noradrenalina (IRSN) (CRASKE e STEIN, 2016).

Os ISRS e IRSN são o tratamento de primeira escolha para o TAG. Porém, nem todos os medicamentos dessas classes são empregados por não terem aprovação para tal, embora alguns sejam utilizados como *off-label*. Os efeitos adversos costumam ter curta duração e podem ser minimizados com o uso de tratamento adjuvante, como o caso da disfunção sexual.

Vale ressaltar que o tempo para início do efeito clínico é em média 2-4 semanas (BANDELOW e cols., 2017).

Os ISRS se ligam nos transportadores pré-sinápticos de serotonina (SERT), bloqueando assim a recaptção de serotonina da fenda sináptica. Apresentam seletividade e têm uma menor tendência de causar efeitos anticolinérgicos. Seus efeitos adversos são mais toleráveis, e mais seguros no caso de uma superdosagem, incluindo náusea, anorexia, xerostomia, perda de libido e diarreia ou constipação (GARAKANI e cols., 2020). Também apresentam baixo potencial de dependência (GELFUSO e cols., 2014).

Os IRSN, por sua vez, se ligam tanto em SERT como nos transportadores pré-sinápticos de noradrenalina (NAT), levando a uma menor recaptção desses dois neurotransmissores da fenda sináptica. Essa classe possui pouco efeito sobre a dopamina, mas também atua em receptores colinérgicos muscarínicos, receptores de histamina e receptores de serotonina, o que explica vários de seus efeitos adversos (RANG e cols., 2016). Esses incluem, por exemplo: sedação, xerostomia, perda de peso, constipação, retenção urinária, arritmia e hipertensão arterial.

2. Relevância do estudo

A ansiedade é um problema social com alta prevalência no Brasil e no mundo. Os transtornos de ansiedade repercutem em vários aspectos da vida, ocasionando efeitos negativos tanto na saúde das pessoas, assim como geram prejuízos social e econômico. É um dos transtornos mais incapacitantes, embora as estimativas sejam menores equiparadas à depressão. Além disso, é o sexto maior contribuidor de perda de saúde não fatal e está entre as dez maiores causas de anos vividos com o transtorno. A ansiedade apresenta-se em comorbidade com vários outros transtornos, principalmente com a depressão (NECHITA e cols., 2018).

A falta de estudos que comparam os diferentes tratamentos disponíveis ainda é uma questão a ser sanada em termos dos Transtornos de Ansiedade. Portanto, a busca por mais conhecimento acerca da comparação da efetividade e segurança dos tratamentos disponíveis

trará uma maior compreensão sobre o tema, além de auxiliar na determinação de melhores indicações de tratamento.

3. Objetivo

O presente trabalho teve como objetivo fazer um levantamento bibliográfico sobre os tratamentos farmacológicos para o TAG, em particular os ISRS e IRSN, reunindo e comparando informações sobre a eficácia indicada em ensaios clínicos já realizados. Ademais, a tolerabilidade dessas duas classes de medicamentos também foi analisada em termos dos principais efeitos adversos observados.

4. Metodologia

A metodologia a ser empregada neste trabalho foi de uma revisão bibliográfica narrativa de artigos científicos publicados em inglês e/ou português nas seguintes bases de dados disponíveis na internet: *Cochrane, Pubmed e Web of Science*. As palavras chaves que foram utilizadas para a busca inicial nessas bases de dados foram: *generalized anxiety disorder, pharmacological treatment, selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI* (i.e., transtorno de ansiedade generalizada, tratamento farmacológico, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, ISRS, inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, IRSN). Poderiam ser considerados artigos originais, de meta-análise, revisões sistemáticas e/ou revisões de especialistas.

Foram aplicados os seguintes critérios de inclusão para a seleção dos artigos:

- a) ter sido publicado entre 1990 e 2022;
- b) ser um ensaio clínico;
- c) ter usado um grupo controle ou empregado o sujeito como seu próprio controle;
- d) ter avaliado a eficácia de pelo menos um tratamento farmacológico descrito anteriormente para o TAG.

Para os ensaios selecionados, foram avaliados: a resposta (efeito) ao tratamento medicamentoso, os parâmetros neuropsicológicos avaliados, o tamanho amostral, a dose administrada e o tempo de tratamento.

5. Resultados e Discussão

5.1. Análise geral

Foram identificados 62 artigos após a busca nas bases de dados eletrônicos *Medline*, *Cochrane* e *Web of Science*, e mais 24 artigos via busca manual nas listas de referências dos artigos inicialmente identificados, totalizando 86 artigos. Após a exclusão dos artigos em duplicata, restaram 62 artigos para seleção de sua elegibilidade com base em seus resumos. Nessa triagem, 11 estudos foram excluídos e os demais 51 artigos passaram para a próxima fase – a leitura completa do estudo. Dentre esses, mais 16 artigos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão que haviam sido previamente estabelecidos. Os 35 artigos que restaram constituíram a base da análise realizada no presente estudo. A Figura 1 apresenta de forma esquemática o fluxograma de todo o processo de seleção dos artigos.

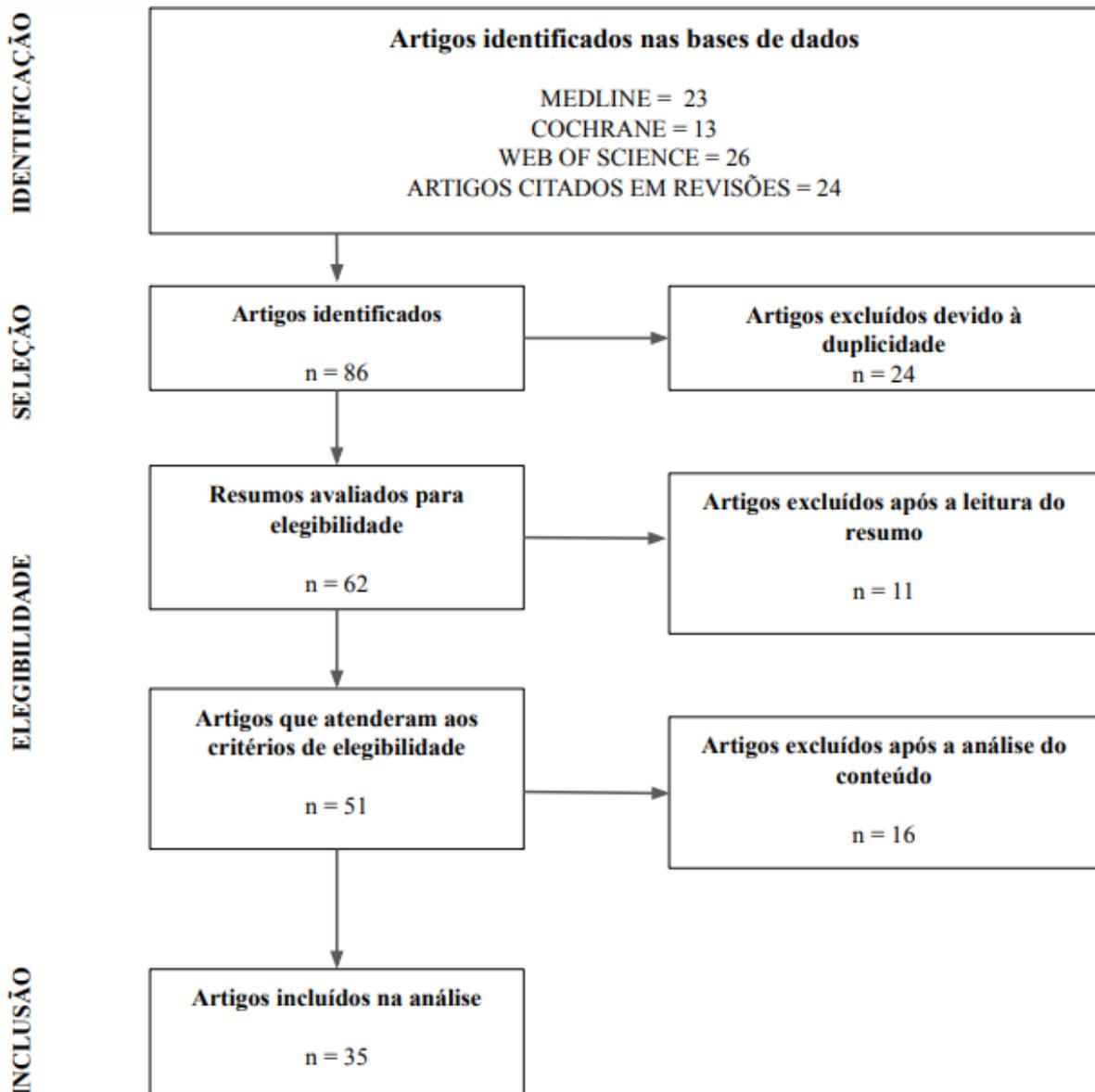


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos ao longo das diferentes fases desta revisão.

Todos os 35 artigos incluídos no presente estudo foram publicados na língua inglesa. Além disso, esses artigos avaliaram duas grandes classes de medicamentos ISR, as quais estão indicadas na Tabela 1. Aqui é possível verificar que IRSN tem sido mais estudado que IRSR, sendo que em alguns ensaios clínicos mais de um tipo de medicamento foi avaliado.

Os artigos foram publicados entre os anos de 2000 e 2021, sendo todos os estudos ensaios clínicos randomizados, duplos-cegos e controlados com placebo. A maior parte dos trabalhos foi realizada nos Estados Unidos e em países da Europa, havendo apenas um artigo brasileiro no período analisado. Além disso, do total de 35 artigos analisados, somente oito

fizeram uma análise comparativa entre medicamentos – cinco compararam ISR entre si e três compararam ISR com outras classes também usadas no tratamento da ansiedade, como a pregabalina, a clomipramina e o diazepam. Finalmente, o tempo de tratamento com o ISR nos estudos analisados variou bastante (8 semanas a 18 meses), sendo que apenas oito ensaios clínicos analisaram a eficácia a longo prazo do uso do ISR, o que é muito importante devido ao caráter crônico da ansiedade. O número de participantes nos ensaios também variou entre 30 e 1163 pessoas.

Para verificar a eficácia do tratamento com o ISR, os ensaios clínicos que foram analisados empregaram essencialmente parâmetros neuropsicológicos (Tabela 2), sendo em poucos casos usado aspectos clínicos e farmacoterapêutico. Porém, os parâmetros específicos de cada ensaio clínico diferiram muito entre si. Nos seis estudos que avaliaram crianças e adolescentes, a Escala de Avaliação de Ansiedade Pediátrica (PARS) e a Escala de Impressão Clínica Global (CGI) foram as mais usadas. Em pacientes adultos, a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) foi a mais usada. Outras escalas muito utilizadas foram a Escala de Impressão Clínica Global (CGI) e a Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS).

Tabela 1. Lista das classes e dos medicamentos empregados nos ensaios clínicos analisados no presente estudo.

Classe	Medicamento	N° de ensaios clínicos	Referência
Inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS)	citalopram	1	Lenze e cols., 2005
	escitalopram	9	Allgulander e cols., 2006 Baldwin e cols., 2006 Bose e cols., 2008 Davidson e cols., 2004 Goodman e cols., 2005 Lenze e cols., 2009 Lenze e cols., 2011 Lu e cols., 2021 Strawn e cols., 2020
	fluoxetina	1	Costa e cols., 2013
	paroxetina	2	Baldwin e cols., 2006 Rickels e cols., 2003
	sertralina	3	Allgulander e cols., 2004 Dahl e cols., 2005 Rynn e cols., 2001
Inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)	duloxetina	10	Alaka e cols., 2014 Allgulander e cols., 2008 Hartford e cols., 2007 Davidson e cols., 2008 Koponen e cols., 2007 Nicolini e cols., 2009 Pollack e cols., 2008 Rynn e cols., 2008 Strawn e cols., 2015 Wu e cols., 2011
	venlafaxina	14	Allgulander e cols., 2008 Allgulander e cols., 2001 Bose e cols., 2008 Boyer e cols., 2004 Gelenberg e cols., 2000 Hackett e cols., 2003 Hartford e cols., 2007 Kasper e cols., 2009 Lenox-Smith e Reynolds, 2003 Montgomery e cols., 2002 Nicolini e cols., 2009 Rickels e cols., 2000 Rickels e cols., 2010 Rynn e cols., 2007

Tabela 2. Lista dos parâmetros empregados nos ensaios clínicos para avaliar o efeito do uso de antidepressivos Inibidores Seletivos de Recaptação (ISR) no tratamento do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Categoria	Parâmetros
Neuropsicológico	Escala de Ajuste Social (SAS-SR) Escala de Ansiedade de Hamilton (HAMA) Escala de Ansiedade Covi (CAS) Escala de Avaliação Global Infantil (CGAS) Escala de Avaliação de Ansiedade Pediátrica (PARS) Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) Escala de Depressão de Raskin (RDRS) Escala de Endicott de Produtividade no Trabalho Escala de Impressão Clínica Global (CGI-I e CGI-S) Escala de Incapacidade de Sheehan (SDS) Escala de Qualidade Vida (QOL) Escala para Perturbações Afetivas e Esquizofrenia para Crianças em Idade Escolar (K-SADS) Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS-A) Escala Multidimensional de Ansiedade para Crianças (MASC) Escala Visual Analógica (VAS) Impressão Global de Melhoria do Paciente (PGI-I) Instrumento de Função e Deficiência no Final da Vida (Late Life-FDI) Inventário Breve de Dor - resumida (BPI-sf) Inventário de Ansiedade Geriátrica (GAI) Inventário de Depressão Infantil (CDI) Inventário de Qualidade de Vida (<i>Medical Outcomes Study SF-36</i>) Questionário de Preocupação do Estado de Penn (PSWQ) Questionário de Saúde Geral (QSG)
Farmacoterapêutico	efeitos adversos da farmacoterapia
Clínico	ressonância magnética funcional em repouso

Não foram encontrados muitos estudos que compararam diretamente quais medicamentos, dentre os de ISR, eram melhores. No entanto, o uso de ISR foram eficazes em reduzir aspectos da ansiedade, quando comparados ao grupo controle/placebo (Tabela 3). O efeito positivo do tratamento com o ISR se deu principalmente pela redução da pontuação no HAMA e com a melhora de sintomas de ansiedade, mudança nos comportamentos e diminuição do impacto da ansiedade na vida das pessoas. Os estudos de DA COSTA e cols. (2013) e de KASPER e cols. (2009) relataram um efeito similar entre os grupos que receberam o ISR e placebo, apesar dos níveis do grupo ISR nesse estudo terem sido semelhantes ao de outros ensaios que obtiveram resultados positivos. Na verdade, os autores acreditam que esse resultado negativo possa ter sido influenciado pelo elevado nível de resposta visto especificamente no grupo placebo.

Tabela 3. Efeito do uso de antidepressivos *Inibidores Seletivos de Recaptação* (ISR) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Medicamento	Resultado da farmacoterapia	
	efeito clínico positivo*	sem efeito clínico**
<i>Inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS)</i>		
citalopram	1	0
escitalopram	9	0
fluoxetina	0	1
paroxetina	2	0
sertralina	3	0
<i>Inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)</i>		
duloxetina	10	0
venlafaxina	13	1

*quantidade de artigos de cada medicamento que teve eficácia. **quantidade de artigos de cada medicamento que não apresentou eficácia.

Apesar dos ISR possuírem menos efeitos adversos que os benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos, como sedação e efeitos anticolinérgicos, eles ainda possuem efeitos secundários. O perfil de efeitos adversos associados aos tratamentos usados nos artigos está em acordo com o exposto na literatura. Os sintomas dos IRSN podem ser devido ao aumento da ativação de receptores adrenérgicos, enquanto os sintomas dos ISRS podem ocorrer devido à estimulação dos receptores pós-sinápticos de serotonina (RANG AND DALE, 2016). A maioria dos sintomas dispostos nos artigos foram leves e moderados, levando a baixas taxas de descontinuação do tratamento. Uma compilação dos efeitos adversos apresentados nos artigos pode ser vista na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4. Efeitos adversos observados com o uso de um *Inibidor Seletivo de Recaptação (ISR)* para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Medicamento	Efeitos Adversos*
citalopram	xerostomia, náusea e fadiga
escitalorpam	fadiga, insônia , diarreia, sonolência, bocejos, anorgasmia, náusea, cefaleia , tontura, rinite, xerostomia, diminuição de libido , dor abdominal, ansiedade, problemas de ejaculação , infecção do trato respiratório superior, anorexia, impotência e sudorese
fluoxetina	sedação, mal-estar, desconforto abdominal, salivação excessiva, taquicardia, sudorese, problemas do sono e agitação
paroxetina	astenia, constipação, xerostomia, problemas de ejaculação, diminuição de libido, náusea, sonolência, hipofagia, hiperidrose e bocejos
sertralina	náusea, insônia, hiperidrose, diminuição de libido, tontura, diarreia, ansiedade, fadiga, dispepsia, problemas de ejaculação, anorexia, gastralgia, xerostomia, sonolência, inquietação e espasmos membros inferiores
duloxetina	náusea , dor orofaríngea, tontura , tosse, palpitação, dor abdominal, palpitação, fadiga, insônia, boca seca , faringite, dor de cabeça, sonolência , tremor, diminuição de libido, anorexia, sedação, hiperidrose, diarreia e constipação
venlafaxina	cefaleia , dor abdominal, náusea , dismenorreia, diarreia, êmese, tontura , insônia, hiperidrose, astenia, anorexia, fadiga, sonolência, constipação, xerostomia , tontura, pesadelo, mialgia, diminuição de libido, anorgasmia, flatulência, aumento da pressão arterial e sudorese

* Os efeitos adversos em negrito representam os mais frequentemente apresentados nos artigos.

5.2. Análise por medicamento

Para facilitar a discussão dos resultados dos ensaios clínicos que compõem o presente estudo, os artigos referentes aos ISRS foram separados do que usaram um IRSN. Um resumo da análise de cada classe pode ser visto nas Tabelas 5 e 6 ao final dessa seção.

5.2.1. Citalopram

Nessa revisão, apenas o artigo de LENZE e cols. (2005) avaliou o citalopram. Participantes ≥ 60 anos, diagnosticados com TAG, pânico ou TEPT, foram tratados com 20 a 30 mg/dia de citalopram durante oito semanas. O grupo que recebeu citalopram teve maior taxa de resposta, remissão de sintomas e diminuição da escala HAMA que o grupo placebo. Contudo, o tamanho amostral de apenas 34 participantes limita a generalização desses resultados. Os efeitos adversos mais comuns do citalopram foram xerostomia, náusea e fadiga, que diminuíram no decorrer do tempo.

5.2.2. Escitalopram

A maior parte dos ensaios clínicos analisados foram realizados em adultos. BALDWIN e cols. (2006), mostraram que o escitalopram diminuiu de forma dose-dependente a pontuação da Escala HAMA, também tendo efeito positivo nos parâmetros avaliados nas GCI-I, CGI-S e HADS. BOSE e cols. (2008) mostraram que o escitalopram foi superior ao placebo na Escala HAMA, assim como na maioria das medidas sintomatológicas e resultados globais, embora no SDS não tenha sido superior ao placebo. ALLGULANDER e cols. (2006) observaram que o grupo que recebeu escitalopram teve menos recaída que o grupo placebo, sendo que as outras medidas também apresentaram uma maior melhora com escitalopram comparado ao placebo. Esse estudo teve uma duração de 24 - 76 semanas, sendo o único com duração > 6 meses. Já no trabalho de GOODMAN e cols. (2005), o escitalopram melhorou os valores da escala HAMA e suas subescalas acima do que foi visto com placebo. DAVIDSON e cols. (2004), analisados pessoas de 18 a 80 anos, verificaram que o

escitalopram foi superior que placebo em termos dos efeitos somáticos, quanto os psicológicos do TAG, e levou a melhoras globais, com a qualidade de vida e até sintomas depressivos.

No artigo de LENZE e cols. (2009), realizado em idosos, o fármaco mostrou-se melhor que placebo nas medidas: CGI-I (a medida principal), Questionário de Preocupação do Estado de Penn e nas subescalas de limitações de atividade, de comprometimento emocional e função social. Nesse estudo pessoas com outras comorbidades (depressão e outros tipos de ansiedade) também foram incluídas na análise, contando que TAG fosse o diagnóstico principal. Em outro estudo desse mesmo grupo (LENZE e cols., 2011), o escitalopram reduziu os níveis de cortisol em idosos, estando isso associado a mudanças na Escala HAMA e no Questionário de Preocupação de Penn dos pacientes que apresentaram níveis de cortisol acima da média no início do estudo.

Apenas dois artigos avaliaram o escitalopram em crianças e adolescentes. Em STRAWN e cols. (2020), os parâmetros analisados (PARS, CGI-I e CGI-S) diminuíram mais após o uso do escitalopram que com placebo. Já no estudo de LU e cols. (2021) o fármaco levou a um aumento da conectividade funcional da amígdala, sendo esse aumento preditivo do nível de melhora dos sintomas, medido pelo PARS. Contudo, em ambos os estudos, pacientes que possuíam comorbidades foram incluídas na análise, contando que o TAG fosse o diagnóstico primário.

Em geral, o fármaco foi bem tolerado, com baixa incidência de efeitos adversos e descontinuação do tratamento. Os efeitos adversos mais relatados foram: náusea, problemas de ejaculação, xerostomia, insônia, sonolência, dor de cabeça, aumento de sudorese, fadiga e impotência.

Portanto, o escitalopram foi eficaz no tratamento de sintomas a curto e longo-prazo em crianças, adolescente, adultos e/ou idosos, sendo bem tolerado e tendo baixas taxas de descontinuação. As doses utilizadas variaram de 5 a 20 mg/dia e os estudos tiveram duração de 8 a 76 semanas.

5.2.3. Fluoxetina

Apenas o estudo de COSTA e cols. (2013) avaliou a fluoxetina, analisando o efeito em crianças e adolescentes. Fluoxetina, clomipramina e placebo induziram uma melhora na ansiedade, embora para alguns parâmetros a fluoxetina se mostrou diferente do placebo. Embora a fluoxetina tenha eficácia comprovada para o tratamento de TAG, o estudo não foi capaz de demonstrar tal efeito. Esse resultado foi atribuído ao pequeno número de participantes e à alta taxa de resposta do grupo placebo.

5.2.4. Paroxetina

RICKELS e cols. (2003) demonstram que a paroxetina melhorou a resposta na escala HAMA e na subescala de ansiedade do HADS, e teve maior nível de remissão. Já no estudo de BALDWIN e cols. (2006), a paroxetina não mostrou ser superior ao placebo na diminuição da pontuação da escala HAMA, apesar dos níveis de resposta observados serem semelhante ao de outros estudos. Contudo, a paroxetina melhorou outros parâmetros, como o CGI-I, por exemplo, sendo a dose de 10 mg de escitalopram superior à dose de 20 mg de paroxetina. Os estudos utilizaram doses de 20 a 40 mg e duraram de 8 a 12 semanas, avaliando a eficácia da paroxetina no tratamento agudo da ansiedade. O medicamento teve baixas taxas de descontinuidade.

5.2.5. Sertralina

Diferentes estudos avaliaram a sertralina. Em ALLGULANDER e cols. (2004), foi verificado um efeito ansiolítico em todas as medidas, com melhora na qualidade de vida e nos efeitos somáticos e psicológicos do TAG. DAHL e cols. (2005) observaram que as respostas na escala HAMA melhoraram com o uso da sertralina, apesar dos aspectos psicológicos terem sido mais afetados que os somáticos. Isso pode ter sido devido a uma taxa maior de resposta para os sintomas somáticos do grupo placebo. A sertralina também melhorou aspectos da qualidade de vida. Por fim, RYNN e cols. (2001) mostraram que a sertralina foi eficaz em crianças e adolescentes, com as pontuações nas escalas HAMA, total e dos fatores somáticos

e psicológicos, CGI-I e CGI-S, HAMD e outros questionários favorecendo a sertralina. Os efeitos ansiolíticos foram independentes dos efeitos antidepressivos.

5.2.6. Venlafaxina

Vários ensaios clínicos relataram um efeito favorável do uso da venlafaxina no TAG, comparado a um grupo que recebeu placebo. MONTGOMERY e cols. (2002) relataram que um tratamento de longo prazo com venlafaxina diminuiu mais a pontuação na escala HAMA que o placebo, tanto com doses fixas, quanto doses flexíveis. GELEMBERG e cols. (2000) também observaram que, comparado ao placebo, a venlafaxina teve um efeito ansiolítico durante os seis meses de estudo. Já BOYER e cols. (2004) viram que a venlafaxina, nas doses mais altas do estudo (75 e 150 mg/dia), foi capaz de reduzir o comprometimento social, sendo algumas áreas mais sensíveis que outras.

Um efeito dose-dependente foi visto por RICKELS e cols. (2000), com a maior dose de 225 mg/dia gerando o melhor efeito na escala HAMA, assim como para itens do CGI-I, CGI-S e outras medidas. O mesmo grupo, avaliando a recaída a longo prazo, também verificou que pacientes que continuaram o uso de venlafaxina durante a fase duplo-cego tiveram menos recaídas que pacientes que não tomaram esse medicamento (RICKELS e cols., 2010). Nesse estudo, a recaída foi considerada como tendo uma pontuação ≥ 16 na escala HAMA, ≥ 4 no CGI-S e de 6 ou 7 no CGI-I.

ALLGULANDER e cols. (2001) demonstraram que a venlafaxina melhorou a ansiedade, a curto e longo-prazo, com base nas escalas HAMA, CGI-I, e subescalas da HAD. Nesse estudo a menor dose de 37.5 mg/dia não foi eficaz, tendo isso sido a maior causa de descontinuidade, semelhante ao que aconteceu com o grupo placebo. A venlafaxina também foi eficaz após 10 semanas de tratamento com doses flexíveis, melhorando a pontuação na escala HAMA e tendo um menor tempo para início de uma melhora sustentada comparado ao placebo (ALLGULANDER e cols., 2008). Em crianças e adolescentes, RYNN e cols. (2007) mostraram que o grupo venlafaxina foi melhor que o placebo em todas as medidas avaliadas

após agrupar os resultados, apesar que no segundo estudo houve grande melhora apenas em algumas medidas, além de ter tido uma resposta do grupo placebo mais alta.

No estudo de LENOX-SMITH e REYNOLDS (2003), houve uma diminuição da pontuação da escala HAMA e uma melhora em itens do Questionário de Qualidade de Vida e a resposta e remissão de acordo com as pontuações do CGI após 24 semanas com uso da venlafaxina por pacientes com TAG, com ou sem depressão. Contudo, a resposta e a remissão não diferiram do grupo placebo com base especificamente na escala HAMA. Já no estudo de KASPER e cols. (2008), a pregabalina, mas não a venlafaxina, teve um efeito superior ao placebo após oito semanas de tratamento. Os pesquisadores argumentaram que a alta taxa de resposta do grupo placebo pode ter influenciado esse resultado, conforme já foi visto em outros estudos avaliando medicamentos com eficácia comprovada.

Alguns estudos compararam o efeito da venlafaxina com outros medicamentos. HACKETT e cols. (2003) verificaram que o fármaco, após oito semanas, foi eficaz em algumas medidas avaliadas, sendo comparável ao tratamento de curto-prazo realizado com diazepam. No estudo de NICOLINI e cols. (2009), tanto a venlafaxina quanto a duloxetina reduziram a pontuação na escala HAMA, CGI-I e PGI, além de gerarem maiores taxas de remissão. HARTFORD e cols. (2007) também mostrou que a venlafaxina e a duloxetina reduziram a pontuação na escala HAMA e várias outras medidas. Apesar disso, não foi possível afirmar qual medicamento foi melhor no tratamento da ansiedade. Por fim, BOSE e cols. (2008), que analisaram o escitalopram e a venlafaxina, viram que a venlafaxina se mostrou eficaz na redução da escala HAMA, na taxa de resposta com CGI-I e no SDS. Novamente, nenhuma conclusão pode ser feita sobre qual dos dois medicamentos foi melhor.

5.2.7. Duloxetina

No estudo de POLLACK e cols. (2007), os pacientes do grupo da duloxetina apresentaram uma melhora nos seguintes parâmetros: SDS, Questionário de Qualidade de Vida, Prazer e Satisfação (Q-LES-Q-SF) e o Questionário de Saúde EQ-5D VAS. WEN-YUAN e cols. (2011) mostraram a eficácia da duloxetina através da melhora na pontuação na escala

HADS-A e em várias outras medidas, como na escala HAMA, severidade do BPI, e alguns itens do VAS e no CGI-I. A duloxetina também melhorou os sintomas somáticos e psicológicos da ansiedade no ensaio clínico realizado por NICOLINI e cols. (2009).

KOPONEN e cols. (2006) mostraram que, comparado ao placebo, a duloxetina melhorou os sintomas dos pacientes nas diversas escalas avaliadas (escala HAMA, HADS subescalas CGI-I e PGI-I e SDS), e teve uma menor taxa de remissão. De forma semelhante, DAVIDSON e cols. (2007) verificaram que nos pacientes que usaram duloxetina houve menos recaída que no grupo placebo. Ainda, na fase duplo-cego, aqueles que continuaram usando duloxetina continuaram com uma melhora nos parâmetros de ansiedade avaliados enquanto os pacientes que passaram para o grupo placebo apresentaram uma piora. Por outro lado, no estudo de RYNN e cols. (2008), a taxa de remissão entre os grupos placebo e duloxetina não diferiu, provavelmente devido a necessidade de mais tempo de tratamento, apesar de terem observado uma melhora na escala HAMA com o uso do medicamento. HARTFORD e cols. (2007) também observaram que o grupo com duloxetina não apresentou taxas de remissão maior que o placebo, mesmo tendo uma melhora significativa com o uso de duloxetina.

Em pacientes idosos, avaliados por ALAKA e cols. (2004), a melhora devido ao tratamento com a duloxetina se deu na escala HAMA, CGI-I, e nas medidas de ansiedade, depressão, qualidade de vida e funcionamento geral. Já em crianças e adolescentes houve uma melhora significativamente maior com fluoxetina do que placebo na escala PARS e em todas as medidas (STRAWN e cols., 2015).

Tabela 5. Comparação entre os ensaios clínicos que avaliaram o uso de um *Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina* (ISRS) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Medicamento	Parâmetro					Referência
	Dose (mg/dia)	Duração do tratamento	Nº de participantes	Idade dos participantes	Eficaz	
citalopram	20 – 30	8 semanas	34	≥ 60	sim	Lenze e cols., 2005
escitalopram	15 – 20	8 semanas	41	12 - 17	sim	Lu e cols., 2021
	10 - 20	12 semanas	61	≥ 60	sim	Lenze e cols., 2011
	5 - 20	12 semanas	681	18 - 65	sim	Baldwin e cols., 2006
	10 - 20	12 semanas	177	≥ 60	sim	Lenze e cols., 2009
	15 - 20	8 semanas	51	12 - 17	sim	Strawn e cols., 2020
	10 - 20	9 semanas	307	≥ 18	sim	Davidson e cols., 2004
	20	24-76 semanas	373	18 - 65	sim	Allgulander e cols., 2006
	10 - 20	8 semanas	392	18 - 65	sim	Bose e cols., 2008
	10 - 20	8 semanas	840	18 - 80	sim	Goodman e cols., 2005
fluoxetina	10 - 60	12 semanas	30	7 -17	não	Costa e cols., 2013
paroxetina	20	12 semanas	681	18 - 65	sim	Baldwin e cols., 2006
	20 - 40	8 semanas	566	≥ 18	sim	Rickels e cols., 2003
sertralina	50 - 150	12 semanas	370	≥ 18	sim	Allgulander e cols., 2004
	50	9 semanas	22	5 - 17	sim	Rynn e cols., 2001
	50 - 100	12 semanas	373	≥ 18	sim	Dahl e cols., 2005

Tabela 6. Comparação entre os ensaios clínicos que avaliaram o uso de um *Inibidor de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina* (IRSN) para o tratamento clínico do Transtorno de Ansiedade Generalizada.

Medicamento	Parâmetro					Referência
	Dose (mg/dia)	Duração do tratamento	Nº de participantes	Idade dos participantes	Eficaz	
duloxetina	30 - 120	28 semanas	272	7 - 17	sim	Strawn e cols., 2015
	60 - 120	15 semanas	210	≥ 18	sim	Wu e cols., 2011
	60 - 120	10 semanas	487	≥ 18	sim	Hartford e cols., 2007
	60 - 120	26 semanas	429	≥ 18	sim	Davidson e cols., 2008
	60 - 120	10 semanas	984	≥ 18	sim	Allgulander e cols., 2008
	60 - 120	10 semanas	327	≥ 18	sim	Rynn e cols., 2008
	30 - 120	10 semanas	191	≥ 65	sim	Alaka e cols., 2014
	60 - 120	9 semanas	513	≥ 18	sim	Koponen e cols., 2007
	20 - 120	10 semanas	581	≥ 18	sim	Nicolini e cols., 2009
	60 - 120	9-10 semanas	1163	≥ 18	sim	Pollack e cols., 2008
venlafaxina	75 - 225	8 semanas	392	18 - 65	sim	Bose e cols., 2008
	75 - 225	10 semanas	487	≥ 18	sim	Hartford e cols., 2007
	75 - 225	10 semanas	984	≥ 18	sim	Allgulander e cols., 2008
	75 - 225	10 semanas	581	≥ 18	sim	Nicolini e cols., 2009
	75 - 150	8 semanas	540	≥ 18	sim	Hackett e cols., 2003
	75 - 150	24 semanas	244	≥ 18	sim	Lenox-Smith e Reynolds, 2003
	37,5 - 225	8 semanas	320	6 - 17	sim	Rynn e cols., 2007
	75 - 225	8 semanas	349	≥ 18	sim	Rickels e cols., 2000
	75 - 225	8 semanas	171	18 - 65	não	Kasper e cols., 2009
	75 - 225	18 meses	268	≥ 18	sim	Rickels e cols., 2010
	37,5 - 150	24 semanas	529	≥ 18	sim	Allgulander e cols., 2001
	37,5 - 150	24 semanas	544	≥ 18	sim	Boyer e cols., 2004
	75 - 225	28 semanas	238	≥ 18	sim	Gelenberg e cols., 2000
	37,5 - 150	8 semanas - 6 meses	767	≥ 18	sim	Montgomery e cols., 2002

6. Conclusão

O presente trabalho analisou os ensaios clínicos realizados e publicados entre 1999 e 2022 que avaliaram a eficácia e tolerabilidade dos principais medicamentos usados atualmente no tratamento do TAG – os ISRS e os IRSN, comparando os efeitos observados com os de um grupo controle (placebo). É importante destacar que muitos desses estudos avaliaram pacientes sem outras comorbidades, embora normalmente as pessoas apresentem um diagnóstico de depressão ou outros transtornos juntamente com um quadro de ansiedade.

A maioria dos medicamentos analisados foram consistentemente eficazes em reduzir os sintomas clínicos da ansiedade e em melhorar a qualidade de vida dos pacientes, exceto em dois medicamentos, que além de ter uma alta taxa de resposta do placebo, o tamanho da amostra e a baixa quantidade de artigos encontrados não favoreceram a análise. Embora a maioria dos artigos avaliou a eficácia em adultos, alguns ensaios clínicos mostraram que esses medicamentos também eram eficazes em crianças e idosos. A melhora observada foi vista a médio e longo prazo, sendo que o uso de ISRS e IRSN por um tempo maior diminuiu a recaída e uma piora da ansiedade. Considerando que os efeitos clínicos dos ISR são observados, em geral, depois de 2 a 4 semanas do início do tratamento, os participantes dos ensaios clínicos que foram analisados nessa revisão tiveram tempo para ter uma resposta adequada. Além disso, os efeitos adversos relatados foram em geral bem tolerados e por vezes diminuíram ao longo do tratamento. Contudo, alguns ensaios observaram uma alta taxa de resposta no grupo placebo, o que pode ter influenciado e dificultando a análise especificamente nesses estudos.

Portanto, ainda é necessário realizar mais estudos. Esses deveriam tentar padronizar mais os parâmetros analisados para facilitar a comparação entre os diferentes ensaios clínicos. Na verdade, é necessário realizar mais estudos que comparem diretamente os diferentes medicamentos. Além disso, entre os estudos já realizados muitos foram patrocinados por empresas farmacêuticas. O uso de um tamanho amostral maior, a avaliação dos efeitos em diferentes faixas etárias, e uma avaliação mais detalhada sobre os efeitos

adversos também aumentariam nossa compreensão sobre a eficácia dos ISRS e IRSN no tratamento do TAG e auxiliariam seu uso na prática clínica

7. Referências Bibliográficas

ALAKA, K. J.; NOBLE, W.; MONTEJO, A.; DUEÑAS, H.; MUNSHI, A.; STRAWN, J. R.; LENOX-SMITH, A.; AHL, J.; BIDZAN, L.; DORN, B.; BALL, S. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of older adult patients with generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29: 978–986, 2014.

ALLGULANDER, C.; DAHL, A. A.; AUSTIN, C.; MORRIS, P. L. P.; SOGAARD, J. A.; FAYYAD, R.; KUTCHER, S. P.; CLARY, C. M. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 161: 1642–1649, 2004.

ALLGULANDER, C.; FLOREA, I.; HUUSOM, A. K. T. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 9: 495–505, 2006.

ALLGULANDER, C.; NUTT, D.; DETKE, M.; SPANN, M.; WALKER, D.; BALL, S. G.; RUSSELL, J. M. A non-inferiority comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of adult patients with generalized anxiety disorder. *Journal of Psychopharmacology* 22: 417–425, 2008.

ALLGULANDER, C.; HACKETT, D.; SALINAS, E. Venlafaxine Extended Release (ER) in the Treatment of Generalised Anxiety Disorder: Twenty-four-week placebo-controlled dose-ranging study. *The British Journal of Psychiatry* 179: 15–22, 2001.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5), 5ª ed., Artmed, Porto Alegre, 2014.

BALDWIN, D. S.; HUUSOM, A. K. T.; MÆHLUM, E. Escitalopram and paroxetine in the treatment of generalised anxiety disorder: Randomised, placebo-controlled, double-blind study. *The British Journal of Psychiatry* 189: 264–272, 2006.

BANDELOW, B.; MICHAELIS, S.; WEDEKIND, D. Treatment of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 19: 93-107, 2017.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. Neurociências: desvendando o sistema nervoso, 4ª ed., Artmed, São Paulo, 2017.

BOSE, A.; KOROTZER, A.; GOMMOLL, C.; LI, D. Randomized placebo-controlled trial of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of generalized anxiety disorder. *Depression and Anxiety* 25: 854–861, 2008.

BOYER, P.; MAHÉ, V.; HACKETT, D. Social adjustment in generalised anxiety disorder: a long-term placebo-controlled study of venlafaxine extended release. *European Psychiatry* 19: 272–279, 2004.

CRASKE, M. G.; CRASKE, M.G.; RAUCH, S. L.; URSANO, R.; PRENOVEAU, J.; PINE, D. S.; ZINBARG, R. E. What is an anxiety disorder? *Depression and Anxiety* 26: 1066-1085, 2009.

CRASKE, M. G.; STEIN, M. B. Anxiety. *Lancet* 388: 3048-3059, 2016.

CROCQ, M. A. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 17: 319-325, 2015.

DA COSTA, C. Z. G.; DE MORAIS, R. M. C. B.; ZANETTA, D. M. T.; TURKIEWICZ, G.; LOTUFO NETO, F.; MORIKAWA, M.; RODRIGUES, C. L.; LABBADIA, E. M.; ASBAHR, F. R. Comparison Among Clomipramine, Fluoxetine, and Placebo for the Treatment of Anxiety Disorders in Children and Adolescents. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 23: 687, 2013.

DAHL, A. A.; RAVINDRAN, A.; ALLGULANDER, C.; KUTCHER, S. P.; AUSTIN, C.; BURT, T. Sertraline in generalized anxiety disorder: efficacy in treating the psychic and somatic anxiety factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 111: 429–435, 2005.

DAVIDSON, J. R. T.; BOSE, A.; KOROTZER, A.; ZHENG, H. Escitalopram in the treatment of generalized anxiety disorder: Double-blind, placebo controlled, flexible-dose study. *Depression and Anxiety* 19: 234–240, 2004.

DAVIDSON, J. R. T.; WITTCHEN, H. U.; LLORCA, P. M.; ERICKSON, J.; DETKE, M.; BALL, S. G.; RUSSELL, J. M. Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* 18: 673–681, 2008.

DEAN, E. Anxiety. *Nursing Standard* 30: e15, 2016.

DYMOND, S.; DUNSMOOR, J. E.; VERVLIIET, B.; ROCHE, B.; HERMANS, D. Fear generalization in humans: systematic review and implications for anxiety disorder research. *Behavior Therapy* 46: 561–582, 2015.

ELWOOD L. S.; WOLITZKY-TAYLOR K.; OLATUNJI B. O. Measurement of anxious traits: A contemporary review and synthesis. *Anxiety, Stress and Coping* 25: 647–666, 2012.

GARAKANI, A.; MURROUGH, J. W.; FREIRE, R. C.; THOM, R. P.; LARKIN, K.; BUONO, F. D.; IOSIFESCU, D. V. Pharmacotherapy of anxiety disorders: current and emerging treatment options. *Frontiers in Psychiatry* 11: e595584, 2020.

GELENBERG, A. J.; LYDIARD, R. B.; RUDOLPH, R. L.; AGUIAR, L.; HASKINS, J. T.; SALINAS, E. Efficacy of Venlafaxine Extended-Release Capsules in Nondepressed Outpatients With Generalized Anxiety Disorder: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *JAMA* 283: 3082–3088, 2000.

GELFUSO, E. A.; ROSA, D. S.; FACHIN, A. L.; MORTARI, M. R.; CUNHA, A. O. S.; BELEBONI, R. O. Anxiety: a systematic review of neurobiology, traditional pharmaceuticals and novel alternatives from medicinal plants. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets* 13: 150–165, 2014.

GOODMAN, W. K.; BOSE, A.; WANG, Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *Journal of Affective Disorders* 87: 161–167, 2005.

GRAEFF, F. G.; VIANA, M. B.; MORA, P. O. Dual role of 5-HT in defense and anxiety. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 21: 791–799, 1997.

GRIEBEL, G.; HOLMES, A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 12: 667–687, 2013.

HACKETT, D.; HAUDIQUET, V.; SALINAS, E. A method for controlling for a high placebo response rate in a comparison of venlafaxine XR and diazepam in the short-term treatment of patients with generalised anxiety disorder. *European Psychiatry* 18: 182–187, 2003.

HARTFORD, J.; KORNSTEIN, S.; LIEBOWITZ, M.; PIGOTT, T.; RUSSELL, J.; DETKE, M.; WALKER, D.; BALL, S.; DUNAYEVICH, E.; DINKEL, J.; ERICKSON, J. Duloxetine as an SNRI treatment for generalized anxiety disorder: results from a placebo and active-controlled trial. *International clinical psychopharmacology* 22: 167–174, 2007.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M.; SIEGELBAUM, S. A.; HUDSPETH, A. J. *Princípios de neurociências*, 5ª ed., McGraw-Hill/Artmed, New York, 2014.

KASPER, S.; HERMAN, B.; NIVOLI, G.; VAN AMERINGEN, M.; PETRALIA, A.; MANDEL, F. S.; BALDINETTI, F.; BANDELOWN, B. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *International clinical psychopharmacology* 24: 87–96, 2009.

KAUR, S.; SINGH, R. Role of different neurotransmitters in anxiety: a systematic review. *International Journal of Pharmaceutical Science* 8: 411–421, 2017.

KNOWLES, K. A.; OLATUNJI, B. O. Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clinical Psychology Review* 82: 101928, 2020.

KOPONEN, H.; ALLGULANDER, C.; ERICKSON, J.; DUNAYEVICH, E.; PRITCHETT, Y.; DETKE, M.; BALL, S. G.; RUSSELL, J. M. Efficacy of Duloxetine for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder: Implications for Primary Care Physicians. *The Primary Care Companion for CNS Disorders* 9: 24838, 2007.

LENOX-SMITH, A. J.; REYNOLDS, A. A double-blind, randomised, placebo-controlled study of venlafaxine XL in patients with generalised anxiety disorder in primary care. *The British Journal of General Practice* 53: 772, 2003.

LENZE, E. J.; MANTELLA, R. C.; SHI, P.; GOATE, A. M.; NOWOTNY, P.; BUTTERS, M. A.; ANDREESCU, C.; THOMPSON P. A.; ROLLMAN, B. L. Elevated cortisol in older adults with Generalized Anxiety Disorder is reduced by treatment: a placebo-controlled evaluation of escitalopram. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 19: 482, 2011.

LENZE, E. J.; MULSANT, B. H.; SHEAR, M. K.; DEW, M. A.; MILLER, M. D.; POLLOCK, B. G.; HOUCK, P.; TRACEY, B.; REYNOLDS III, C. F. Efficacy and tolerability of citalopram in the treatment of late-life anxiety disorders: Results from an 8-week randomized, placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 162: 146–150, 2005.

LENZE, E. J.; ROLLMAN, B. L.; SHEAR, K.; DEW, M. A.; POLLOCK, B. G.; CILIBERTI, C.; CONSTANTINO, M.; SNYDER, S.; SHI, P.; SPITZNAGEL, E.; ANDREESCU, C.; BUTTERS, M. A.; REYNOLDS III, C. F. Escitalopram for Older Adults With Generalized Anxiety Disorder: A Randomized Controlled Trial. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 301: 295, 2009.

LU, L.; MILLS, J. A.; LI, H.; SCHROEDER, H. K.; MOSSMAN, S. A.; VARNEY, S. T.; CECIL, K. M.; HUANG, X.; GONG, Q.; RAMSEY, L. B.; DELBELLO, M. P.; SWEENEY, J. A.; STRAWN, J. R. Acute neurofunctional effects of escitalopram during emotional processing in pediatric anxiety: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 47: 1081–1087, 2022.

MONTGOMERY, S. A.; MAHÉ, V.; HAUDIQUET, V.; HACKETT, D. Effectiveness of venlafaxine, extended-release formulation, in the short-term and long-term treatment of generalized anxiety disorder: results of a survival analysis. *Journal of clinical psychopharmacology* 22: 561–567, 2002.

NICOLINI, H.; BAKISH, D.; DUENAS, H.; SPANN, M.; ERICKSON, J.; HALLBERG, C.; BALL, S.; SAGMAN, D.; RUSSELL, J. M. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychological Medicine* 39: 267–276, 2009.

NECHITA, D.; NECHITA, F.; MOTORGA, R. A review of the influence the anxiety exerts on human life. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 59: 1045-1051, 2018.

NORDAHL, H. M.; BORKOVEC, T. D.; HAGEN, R.; KENNAIR, L. E. O.; HJEMDAL, O.; SOLEM, S.; HANSEN, B.; HASETH, S.; WELLS, A. Metacognitive therapy versus cognitive-behavioural therapy in adults with generalised anxiety disorder. *BJPsych Open* 4: 393-400, 2018.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. *The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas*, 2018. Washington, D.C.: OPAS, 2018.

POLLACK, M. H.; ENDICOTT, J.; LIEBOWITZ, M.; RUSSELL, J.; DETKE, M.; SPANN, M.; BALL, S.; SWINDLE, R. Predictors of Outcome Following Venlafaxine Extended-Release Treatment of DSM-IV Generalized Anxiety Disorder: A Pooled Analysis of Short- and Long-Term Studies. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23: 250–259, 2003.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*, 8ª ed. Elsevier, Rio de Janeiro, 2016.

REINHOLD, J.A.; MANDOS, L.A.; RICKELS, K.; LOHOFF, F.W. Pharmacological treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 12: 2457-2467, 2011.

- RICKELS, K.; POLLACK, M. H.; SHEEHAN, D. V.; HASKINS, J. T. Efficacy of extended-release Venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 157: 968–974, 2000.
- RICKELS, K.; ZANINELLI, R.; MCCAFFERTY, J.; BELLEW, K.; IYENGAR, M.; SHEEHAN, D. Paroxetine treatment of generalized anxiety disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry* 160: 749–756, 2003.
- RICKELS, K.; ETEMAD, B.; KHALID-KHAN, S.; LOHOFF, F. W.; RYNN, M. A.; GALLOP, R. J. Time to Relapse After 6 and 12 Months' Treatment of Generalized Anxiety Disorder With Venlafaxine Extended Release. *Arch Gen Psychiatry* 67: 1274–1281, 2010.
- RYNN, M. A.; SIQUELAND, L.; RICKELS, K. Placebo-controlled trial of sertraline in the treatment of children with generalized anxiety disorder. *American Journal of Psychiatry* 158: 2008–2014, 2001.
- RYNN, M. A.; RIDDLE, M. A.; YEUNG, P. P.; KUNZ, N. R. Efficacy and safety of extended-release venlafaxine in the treatment of generalized anxiety disorder in children and adolescents: Two placebo-controlled trials. *American Journal of Psychiatry* 164: 290–300, 2007.
- RYNN, M.; RUSSELL, J.; ERICKSON, J.; DETKE, M.; BALL, S.; DINKEL, J.; RICKELS, K.; RASKIN, J. Efficacy and safety of duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder: a flexible-dose, progressive-titration, placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety* 25: 182–189, 2008.
- SANDFORD, J. J.; ARGYROPOULOS, S. V.; NUTT, D. J. The psychobiology of anxiolytic drugs. Part 1: basic neurobiology. *Pharmacology & Therapeutics* 88: 197–212, 2000.
- SHIN, L. M.; LIBERZON, I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 35: 169–191, 2010.
- STEIMER, T. The biology of fear- and anxiety-related behaviors. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 4: 231–249, 2002.
- STRAWN, J. R.; PRAKASH, A.; ZHANG, Q.; PANGALLO, B. A.; STROUD, C. E.; CAI, N. FINDLING, R. L. A randomized, placebo-controlled study of duloxetine for the treatment of children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 54: 283–293, 2015.
- STRAWN, J. R.; MILLS, J. A.; SCHROEDER, H.; MOSSMAN, S. A.; VARNEY, S. T.; RAMSEY, L. B.; POWELEIT, E.; DESTA, Z.; CECIL, K.; DELBELLO, M. P. Escitalopram in Adolescents with Generalized Anxiety Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *The Journal of clinical psychiatry* 81: 2020.
- STRÖHLE, A.; GENSICHEN, J.; DOMSCHKE, K. The diagnosis and treatment of anxiety disorders. *Deutsches Ärzteblatt International* 115: 611–620, 2018.
- TOVOTE, P.; FADOK, J. P.; LÜTHI, A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience* 16: 317–331, 2015.
- WU, W. Y.; WANG, G.; BALL, S. G.; DESAIAH, D.; ANG, Q. Q. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with generalized anxiety disorder in China. *Chinese Medical Journal* 124: 3260–3268, 2011.